

MONOGRAFIA
SINTESI

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)
Carcinoma polmonare NSCLC II LINEA

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA (AIFA 2017).

L'indicazione è analoga a quella di FDA (maggio 2017), pur se quest'ultima precisa che la valutazione dell'espressione PD-L1 deve essere determinata attraverso un test approvato da FDA.

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati dello studio KEYNOTE 010, uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, Open label, con disegno adattativo di fase II/III, di confronto fra pembrolizumab (due dosaggi) versus docetaxel in 1034 pazienti PD-L1 positivi che avevano sperimentato una progressione di malattia dopo terapia sistemica contenente platino.

Lo studio aveva stringenti criteri di eleggibilità. Principali criteri di inclusione: - NSCLC e presenza di almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST; -NSCLC di stadio IIIB/IV, in progressione radiologica dopo chemioterapico (doppietta a base di platino) così come in progressione dopo terapie mirate se EGFR/ALK mutati; - PD-L1 positivo (TPS $\geq 1\%$); -ECOG PS:0-1. Principali criteri di esclusione: -metastasi cerebrali attive o meningite carcinomatosa; -patologia autoimmune attiva che richiede trattamento con steroidi; - interstiziopatia polmonare o storia di polmonite trattate con steroidi. I pazienti erano stratificati per ECOG PS, per provenienza (East asiatici-non East asiatici) e per livelli di PD-L1 TPS (1-49% e $\geq 50\%$).

L'età mediana dei pazienti era di 63 anni (range interquartile 56-69 anni).

Lo studio aveva 4 endpoint co-primari: OS e PFS, sia in popolazione con TPS $\geq 1\%$ sia in quella con TPS $\geq 50\%$. Pembrolizumab ad entrambi i dosaggi valutati ha riportato rispetto a docetaxel un vantaggio significativo in termini di OS in tutti i pazienti (TPS $\geq 1\%$) e in quelli con TPS $\geq 50\%$, un miglioramento significativo della PFS solo nei pazienti con TPS $\geq 50\%$, ORR significativamente superiore nei bracci pembrolizumab in tutte le popolazioni valutate e una durata della risposta significativamente più lunga.

I benefici del farmaco in termini di OS e PFS appaiono sensibilmente migliori nel sottogruppo di pazienti con TPS $\geq 50\%$.

Nell'analisi di sottogruppo (sul totale dei pazienti PD-L1 positivi) non si osserva un beneficio di pembrolizumab nel piccolo sottogruppo (n.86) di pazienti con mutazione EGFR, ne' per la OS (HR 0.88, IC95% 0.45-1.70) ne' per la PFS (1.79, IC95% 0.94-3.42).

Non si osservano differenze nella OS e nella PFS tra i due dosaggi di pembrolizumab.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 erano del 13-16% nei due bracci con pembrolizumab e del 35% nel braccio docetaxel.

Non ci sono studi che abbiano confrontato direttamente nivolumab e pembrolizumab in questi pazienti.

Un confronto indiretto (Peng et al, 2017) basato su 3 studi che includevano 1887 pazienti (nivolumab o pembrolizumab versus Docetaxel in seconda linea in pazienti con NSCLC metastatico), non mostra differenze significative tra pembrolizumab e nivolumab in termini di ORR (OR: 1.14, 95% CI, 0.60-2.01), OS (HR: 0.98, 95% CI, 0.35-2.74) e PFS (HR: 1.12, 95% CI, 0.70-1.77). L'analisi di sottogruppo che metteva a confronto solo il sottogruppo di pazienti con TPS $\geq 50\%$ trattati con pembrolizumab rispetto al nivolumab (tutti i pazienti) evidenziava un beneficio significativo in termini di ORR (OR: 2.58, 95% CI 1.22-5.49), mentre non erano significative le differenze relativamente alla OS (HR: 0.77, 95% CI, 0.56-1.05) e alla PFS (HR: 0.78, 95% CI, 0.48-1.27). L'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 era più alta con pembrolizumab rispetto a nivolumab (OR: 3.44, 95% CI, 1.87-6.32), mentre non vi erano differenze significative nella frequenza di eventi avversi severi (come polmoniti o ipotiroidismo).

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

La Regione Emilia-Romagna (Determinazione del 04/07/2017) riporta le due raccomandazioni formulate dal Panel GREFO:

- 1) Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, con percentuali di PD-L1 tra 1-49%, pembrolizumab, in seconda linea di terapia, potrebbe essere utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati) (Raccomandazione POSITIVA DEBOLE).
- 2) Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, avanzato, con percentuali di PD-L1 > 50%, pembrolizumab, in seconda linea di terapia, deve essere utilizzato. (Raccomandazione POSITIVA FORTE).

La HAS-Francia (maggio 2017) considera che Keytruda apporti un beneficio clinico aggiuntivo minore (ASMR IV) in rapporto a docetaxel nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico con espressione PD-L1 ($\geq 1\%$) in progressione.

Il NICE-UK e SMC-Scotia (Gennaio 2017) raccomandano pembrolizumab come una opzione di trattamento per il NSCLC localmente avanzato o metastatico PD-L1 positivo in adulti che hanno ricevuto almeno una chemioterapia (e una terapia target se positivi a EGFR o ALK), purché il trattamento abbia durata non superiore ai 2 anni e la ditta fornisca il farmaco al prezzo definito nel PAS.

CADTH-Canada (Giugno 2016): la Commissione non ritiene costo-efficace pembrolizumab rispetto a docetaxel in questi pazienti e raccomanda il rimborso di pembrolizumab a condizione che la costo-efficacia del trattamento raggiunga livelli considerati accettabili, in pazienti con TPS di PD-L1 $\geq 1\%$, e con un buon performance status; il trattamento dovrebbe essere proseguito fino a progressione di malattia confermata o tossicità inaccettabile o fino a un massimo di due anni.

Secondo IQWiG-Germania (2016) vi sono evidenze di un considerevole beneficio aggiuntivo di pembrolizumab rispetto a docetaxel nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con espressione PD-L1 e che hanno ricevuto almeno una precedente chemioterapia (i pazienti con mutazioni EGFR o ALK devono anche avere ricevuto un trattamento autorizzato per queste mutazioni prima di ricevere pembrolizumab).

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento calcolato su nove mesi di terapia per un paziente con Carcinoma polmonare NSCLC trattato con pembrolizumab in II LINEA è pari a circa € 39.300.

Assumendo un totale di circa 200 pazienti/anno da trattare, l'impatto sul budget regionale rispetto a Nivolumab considerando nove mesi di terapia è di circa € 1.490.000.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle alternative terapeutiche di seconda linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico (e anche una terapia mirata se tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK), tenendo conto dei pareri espressi in LG e report di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione ritiene:

- che pembrolizumab possa essere un'opzione di seconda linea di trattamento, alternativa a nivolumab, in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico, nel caso di pazienti che si presentino con buon PS (0-1), il cui tumore esprima PD-L1 con TPS $> 1\%$, che abbiano ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico, con malattia non rapidamente evolutiva dopo la prima linea di trattamento e comunque con caratteristiche simili ai pazienti inclusi nel trial registrativo;

- che nella scelta fra nivolumab e pembrolizumab in seconda linea in questi pazienti debba essere preso in considerazione anche il costo dei trattamenti;
- che nei pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato o metastatico, il cui tumore esprima PD-L1, che siano in progressione dopo una prima linea di trattamento e inoltre presentino una o entrambe le condizioni di **PS=2** (non inclusi nel trial registrativo) e/o **età superiore a 70 anni** l'uso di pembrolizumab in seconda linea sia da valutarsi caso per caso, tenendo in debita considerazione altre variabili quali il quadro clinico generale, il potenziale rischio di tossicità e l'aspettativa di vita del paziente;
- che l'efficacia di pembrolizumab in pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato o metastatico e con mutazione attivante di EGFR o riarrangiamento di Alk e il cui tumore esprima PD-L1 (qualunque TPS) non è al momento chiaramente dimostrata, pertanto l'uso di pembrolizumab in seconda/terza linea per questi pazienti deve essere valutato nel singolo caso, anche in relazione ad altre variabili cliniche e alla disponibilità di altri approcci terapeutici in questo specifico setting di pazienti.
- che nei pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato o metastatico che ricevano pembrolizumab come prima linea di trattamento, al momento una seconda o terza linea con farmaco PD1 o PDL1 inibitore non è indicata (LG NCCN 8.2017).

Si ricorda che nei pazienti adulti affetti da NSCLC in stadio avanzato o metastatico, in progressione dopo una prima linea di trattamento e con un PS= 3-4 dovrebbe essere offerta la sola *best supportive care* (LG ESMO, LG NCCN)

Il numero di pazienti/anno con NSCLC avanzato o metastatico trattabili in regione con pembrolizumab in seconda linea è stimabile in circa 200 pazienti. Questa stima è peraltro destinata a ridursi nel tempo, in considerazione del fatto che l'uso di pembrolizumab è stato recentemente autorizzato nella prima linea di trattamento del NSCLC in stadio avanzato o metastatico con un'espressione di PD-L1 TPS \geq 50%.